PARIJS

75

Faculté de Médecine Lariboisière - Saint Louis

Dossier n° 9197 K

Année 1973

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat) par

Claude LAVEYSSIERE

née le 6 août 1938 à 46-Carennac

présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude de l'asthme professionnel des enzymes protéolytiques, A propos de cinq cas d'asthme à la broméline.

Président : Monsieur le Professeur GAULTIER

Faculté de Médecine Lariboisière - Saint Louis

Dossier n° 9197 K

Année 1973

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat) par

Claude LAVEYSSIERE

née le 6 août 1938 à 46-Carennac

présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude de l'asthme professionnel des enzymes protéolytiques, A propos de cinq cas d'asthme à la broméline.

Président : Monsieur le Professeur GAULTIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARISOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROGESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof.de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. CRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof.d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET — Professeur
G. CATHELINEAU — Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ — Prof. Agrégé
J. ROUFFY — Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET — Prof. Agrégé
J. WITWOET — Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Prof. Agrégé

Neurologie

L. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Thérapeuthique

M. LAMOTTE — Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA — Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER — Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS — Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER — Prof. de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU — Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN — Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT — Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anestésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie

G. FREYSS — Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof.Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire

M. MAILLET — Prof. sans chaire

C. BOUTON — Chargé de cours

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale

M. BURGEAT — Prof. Agrégé

M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans chaire

J. P. MARTINEAUD — Prof. sans chaire

H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur

P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé

Y. GOUSSAULT — Chargé de cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Ecouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN - DUPRAY Daniel - MARTINETTI J.

Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques - M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIPET Jean-Marie - PLANE JEAN-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Miche - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER - J. VERGNON L. VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline - M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève -

A MON PERE

A Monsieur le Professeur GAULTIER

qui a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
En témoignage de notre gratitude et de notre
profond respect.

A Monsieur le Professeur GERVAIS

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

En hommage respectueux.

I.- Introduction

La notion d'adthme professionnel par inhalation de poussières allergissantes est connue depuis longtemps déjà. Mais avec l'extension des technique industrielles, le nombre et la nature des allergènes ont très rapidement augmenté, si bien que le diagnostic étiologique précis d'un syndrome respiratoire risque de comporter des difficultés croissantes. Certes, nous disposons de tests cutanés, intradermo et cutiréactions, mais en pratique on ne saurait les multiplier, pour des raisons pratiques et aussi théoriques. Le dosage des précipitines apporte des renseig ements beaucoup plus précis, mais sa technique délicate n'en fait pas une méthode courante en médecine du travail.

La question des asthmes professionnels a donc pris une grosse importance en médecine du travail, sur le plan théorique, mais aussi, mais surtout, sur le plan pratique. Il s'agit d'établir la responsabilité d'un allergène donné, de reconnaitre au syndrome la qualité de maladie professionnelle, d'en obtenir la prévention et le traitement, le déplacement d'un travailleur d'un poste exposé qui chez lui provoquera des accidents, alors qu'un autre sujet demeurera indemne. Il s'agit donc bien d'un comportement individuel, à définir également d'après les antécédents personnels et familiaux,

et dont l'allergène responsable actuellement devra être recherché. On comprend alors qu'une classification ait été rendue nécessaire, puisqu'il n'existe pas de substance dont on puisse déclarer qu'elle ne peut être rencontrée qu'en milieu professionnel, ou non professionnel; pour ce dernier cas, la classification professionnelle qui doit englober toutes les substances capables de provoquer un asthme, sera d'origine chimique et physiopathologique. A cet égard, la classification générale proposée par P. GERVAIS est actuellement la plus satisfaisante. Aussi le reproduirons nous ici :

1.- Asthmes dûs aux substances organiques complexes :

- débris végétaux ou animaux qui subissent une dégradation dans le milieu qui nous environne (poussière de maison, planères divers, pollens). Les tests sont positifs, et la désensibilisation, possible.

2.- Asthmes déclenchés par des corps de poidss moléculaire élevé de constitution simple :

- gomme arabique (polysaccharide), subtosan (glucidiques)
- séricine (protéine pure) qui recouvre la fibroïne de la soie
- hormones, ACHT, hormone donadotrope, responsables d'accidents allergiques chez les travailleurs dans l'industrie pharmaceutique; ce sont des protéines pures;

Pour ces substances les tests cutanés sont généralement positifs, mais la désensibilisation est difficile, sinon impossible.

3.- Substances chimiques non macromoléculaires :

- pénicilline

- bois exotiques agissant par les polyphénols qu'ils contiennent
- matières plastiques, agissant par trois substances volatiles, formel, isocyanates organiques, anhydride phtalique
- persulfates d'ammonium
- platine, sous forme de chloroplatinate

Les tests cutanés, le plus souvent ne donnent pas de résultats satisfaisants, la désensibilisation par injection parentérale à doses progressives est impossible.

4.- Agents pharmacodynamiques;

inhibiteurs des cholinestérases, libérateurs d'acétylcholine organophosphorés.

fluorures, irritants, anticholinestérasiques

libérateurs d'histamine

5.- Substances chimiques irritantes, pollution atmosphériques :

gaz cautiques (chlore) inhalés de façon aigue

pollution atmosphérique des villes, par anhydrique sulfureux, oxydes d'azote, hydrocarbures oxydés, ozone.

Les asthmes professionnels que nous avons eu l'occasion d'observer et d'étudier se rattachent au second groupe de la classification de P. GERVAIS. Mais sur le plan des circonstances de leur apparition, nous aurons à effectuer une subdivision, en considérant séparément

les asthmes aux enzymes protéolytiques observés dans l'industrie pharmaceutique, et qui risquent de se multiplier dans un proche avenir,

étant donné l'utilisation croissante de ces substances en matière de thérapeutique, et les asthmes aux enzymes protéolitiques, figurant dans la composition des détergents ménagers, et dont l'emploi va progressivement disparaitre selon une législation internationale.

En attendant, nous avons accueilli avec satisfaction les nouvelles et toutes-récentes dispositions qui font désormais figurer au tableau des maladies professionnelles donnant droit à réparation les affections provoquées par les enzymes protéolytiques, décision qui couronne les efforts, en particulier, de Monsieur le Professeur GERVAIS dans ce domaine.

Il nous a été donné de recueillir en l'espace de peu de temps, et parmi le personnel d'un même milieu industriel, cinq observations apportant la preuve d'une possible action allergissantes des enzymes protéolytiques contenues dans des préparations chimiques et pharmaceutiques. On sait que depuis quelques années, les produits de lavage contiennent de telles enzymes, qui ont été à la base d'une telle tapageuse publicité. Ces enzymes figurent maintenant surtout dans les industries pharmaceutiques, et au cours des manipulations de fabrication, le personnel exposé a fourni quelques cas d'asthme allergique très nettement en relation avec le contact aux protéases du Bacillus subtilis. Chez nos malades, l'étiologie des crises d'asthme était indéniable étant donné les étroits rapports chronologiques observés, encore que les tests cutanés n'aient donné qu'inconstamment, quatre fois sur cinq, une réponse positive traduisant une sensibilisation à

la broméline et à la pancréatine.

A partir de ces observations inédites, il nous a paru intéressant, sur le conseil de nos Maitres, de reprendre dans son ensemble le problème de l'asthme professionnel aux enzymes protéolytiques. Certains cas on pu être étudiés à fond, ce qui a permis une meilleure compréhension du phénomène allergique ainsi déclenché.

Notre plan de travail sera le suivant :

après un "Historique" de la question, nous exposerons nos cinq "Observations"; en les replaçant auprès de cas analogues, nous verrons les "Circonstances d'apparition" de ces asthmes professionnels nouveaux, leur "Clinique", leur "Pathogénie", leur "Diagnostic", et leur "Prophylaxie", une large place étant faite aux nouveaux textes complétant les dispositions concernant ces asthmes professionnels.

II.- Historique

Les récents progrès de l'anzymologie rendent compte de l'extension accélérée des études et des utilisations des enzymes protéolitiques en général, d'origine végétale en particulier. Les bromélaïnes qui nous intéressent plus particulièrement ici représentent un mélange d'enzymes protéolytiques extraites de l'ananas, et dont la découverte remonte à 1891 : elle est attribuée à un pharmacien vénézuélien, MARCANO.

Ces deux dernières décennies, on s'était attaché à l'action anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques, qui entrèrent ainsi bientôt dans l'arsenal pharmacologique. Il faut citer les travaux de INNER, SCHWARZ et ANGRIST (1952) consacrés à la trypsine, ceux de JOHNSON et TILLETT la même année, consacrés à la streptokinase. Des analogies s'établirent entre la trypsine, la streptokinase et les bromélines. Déjà connues pour la préparation des aliments prédigérés, les enzymes extraites de l'ananas furent étudiées en 1956 par DIDISHEIM et LEWIS, qui mirent en évidence leurs effets sur la perméabilité capillaire et la dépolymérisation de la fibrine. Ce ne fut que plus tard que les bromélaïnes prirent place auprès des autres enzymes protéolytiques comme facteurs étiologiques possibles de

certaines sensibilisations professionnelles.

Au cours de ces dix dernières années, furent accomplis des progrès techniques en biochimie, concernant en particulier la production sur une large échelle des micro-organismes et leurs dérivés; ainsi sont apparues de multiples applications industrielles de leurs métabolites, et plus particulièrement des enzymes protéolytiques. Les proteases obtenues de souches de bacillus subtilis et de bacillus licheniformis, dites subtilisines et subtolopeptidases, possèdent une activité enzymatique sur un large spectre de pH et sur de vastes marges de températures : il s'agissait donc de substances idéales à introduire dans les agents de nettoyage ménager, dans les lessives plus particulièrement. C'est en 1963 que l'introduction de ces enzymes protéolytiques dans les détergents débuta en Europe; après quatre années de succès, les mêmes formules franchirent l'Atlantique et furent largement exploitées aux Etats-Unis, où leur extension fut accélérée.

Revenons de quelques années en arrière; en 1951, date à laquelle I. POLUMIN, en Grande-Bretagne, signalait la possibilité de dermatoses au jus d'ananas; sur le plan biochimique, en 1960 MURACHI et NEURATH étudient le fractionnement et la spécifité des bromélaïnes. STAYMAN et STIFFEL en 1961 décrivent les propriétés cliniques d'une nouvelle enzyme protéolytique végétale, la broméline tandis que SMY et collaborateurs la même année précisaient l'absorption de la bromelaine, une enzyme protéolytique administrée par voie buccale.

MOSS, BRAZIER et C.J. MARTIN en 1962 étudient à propos de bromelaines la pharmacologie des enzymes. Puis celles-ci cèdent la place aux enzymes protéolytiques d'origine végétale en général, leur introduction dans les produits industriels étant bientôt marquée d'accidents : c'est en 1963 que CREPET, GAFFURI et VALLERANI définirent l'asthme professionnel allergique comme une maladie respiratoire caractérisée par des crises de dyspnée avec spasmes ou oedèmes des bronches et difficulté expiratoire qui provient d'une hypersensibilité des voies respiratoires à une substance allergisante présente dans l'environnement professionnel : on exclut donc ainsi les irritations directes des voies respiratoires, pour mieux individualiser l'affection. Mais celle-ci est dépourvue de spécificité symptomatologique. Tout repose donc sur les critères étiologiques de temps, de lieu, de contact nocif, sur les titrations et les réactions cutanées.

GROSS et collaborateurs en 1964 pouvaient reproduire un emphysème pulmonaire par l'action enzymatique; GRONEMEYER la même année parle d'asthme bronchique par sensibilisation professionnelle, tandis qu'en 1967 ZWEIMAN réussi à obtenir une sensibilisation par inhalation d'aérosols de trypsine. C'est alors que commencèrent à être décrites des manifestations pulmonaires chez les travailleurs exposés aux poussières de détergents synthétiques et savons abrasifs (COM.

L'année 1969 fut décisive avec les rapports de WUTHRICH et OTT de PEPYS et collaborateurs, de FLINDT, de CABANIER : tous s'accordaient à reconnaitre la possibilité d'une sensibilisation pulmonaire à

type d'asthme chez les travailleurs en contact professionnel avec les produits de lessive contenant des enzymes protéolytiques : des protéases de Bacillus subtilis. Des éléments cliniques et immunologiques donnaient à la question un aspect nouveau. FRANZ et collaborateurs, de Cincinnati, Ohio, accueillirent d'autant plus ces renseignements qu'eux-mêmes avant de les connaitre, avaient en 1968, alors que les enzymes protéolytiques commençaient à figurer dans les produits détergents aux Etats-Unis, observé des symptômes analogues chez les ouvriers exposés : gonflement nasal, rhinorrhée, larmoiement, irritation pharyngée, tous, dyspnée; il fut alors noté que les manifestations respiratoires hautes se produisaient au cours même du travail, tandis que les symptômes broncho-pulmonaires n'apparaissaient que de trois à huit heures après que les ouvriers aient quitté le lieu de leurs occupations.

Ces derniers symptômes disparaissaient au bout de quelques heures, et à la reprise du travail, le lendemain matin, ces sujets paraissaient absolument normaux. C'est pourquoi aucun signe physique n'a pu être trouvé lors de l'examen par le médecin du travail, aucune anomalie radiologique n'a été constatée au niveau du thorax ni pendant la période aiguë, ni entre les accès, ni même lors d'une surveillance périodique, prolongée parfois trois ans après les premiers contacts nocifs.

FRANZ et ses collaborateurs n'en concluaient pas moins à un syndrome correspondant à une réponse d'hypersensibilité, et ils entreprirent des recherches systématiques basées sur les tests cutanés, les transferts passifs, l'analyse des précipitines sériques, les épreuves fonctionnalles tant bronchiques que pulmonaires. Nous aurons à faire appel par la suite à ce très complet travail qui précise un certain nombre de points sur l'asthme allergique professionnel par enzymes protéolytiques.

L'année 1970 a été marquée par la publication de travaux non moins importants dans différents pays, puisque la fabrication et l'utilisation des détergents contenant des enzymes protéolytiques prenaient chaque jour plus d'extension. En Italie, NAVA devait décrire les manifestations asthmatiques répondant au contact des enzymes protéolytiques utilisées comme détergents; en Grande Bretagne GREENBERG, MAC MURRAIN s'attaquaient à ces problèmes, le premier sur le plan de la médecine du travail, avec une surveillance des ouvriers exposés aux poussières contenant des dérivés de Bacillus subtilis, le second sous un angle immunologique avec tests cutanés et respiratoires pratiqués chez le personnel d'usines fabriquant les détergents enzymatiques; en Suisse enfin, où WUTHRICH reprenait dans son ensemble le problème des allergies respiratoires de cause professionnelle, les enzymes protéolytiques y occupant une place de premier plan.

Puis les recherches se transportèrent au laboratoire avec WICHER et DOLOVICH qui précisent le mécanisme immunologique en cause, et établissent la liaison des protéinases alcalines du Bacillus subtilis aux macroglobulines, alpha 2 en particulier. DEBANNE, WICHER et DOLOVICH peuvent alors décrire les compositions antigéniques des préparations faites à partir de Bacillus subtilis et contenant des enzymes protéolytiques. GARON consacre sa thèse (Paris 1971) aux enzymes protéolytiques dans l'industrie, et à leur utilisation comme à leur danger. L'aspect pratique, en médecine du travail, n'est pas perdu de vue pour autant, par ROBERTSON, par LICHTENSTEIN et collaborateurs, par SLAVIN, par FRANZ et MAC MURRAIN.

Enfin tout récemment, en 1972, DOLOVICH et LITTLE étudient le comportement et la signification des tests cutanés vis-à-vis des préparations enzymatiques de Bacillus subtilis, tandis que WICHER et DOLOVICH mettent en garde sur la possibilité d'obtenir des réponses faussement positives lors de la recherche des précipitines, du fait de l'intervention de protéinases.

A cet important dossier documentaire, nous ajouterons les cinq observations qui suivent.

III.- Observations

Observation I :

Mme B..... Angèle, manutentionnaire spécialisée, née en 1922, est envoyée par le Dr. Royer, médecin du Travail, au Laboratoire Merck et Sharps, pour allergie respiratoire au nutrizyme et en ce

Histoire de la maladie : chez cette femme travaillant dans la même maison, les troubles ont commencé en janvier 1971. On relève que le produit a été introduit dans la maison en mai 1970 et que les accès se produisent pendant le travail.

Circonstances d'apparition : il s'agit d'un contact indirect avec le produit, par des personnes travaillant sur la poudre d'Encéphabol; les vêtements sont imprégnés de poussière.

Evolution générale : depuis janvier 1971 la malade présente des rhinites fréquentes, chaque accès d'environ quinze minutes se reproduit tous les jours ou un jour sur deux, sans prodromes mais toujours une demi-heure après le début du contact avec le produit. Il s'agit d'une toux, suivie d'une sensation d'étouffement, et de signes de rhinite. La malade n'éprouve rien de particulier entre les accès. On n'observe ni facteurs saisonniers, ni rythme nyctéméral, mais une relation évidente des troubles en fonction des périodes de travail.

Un traitement symptomatique a été institué : injections de gamma-globulines, célestamine 4 comprimés par jour.

Antécédents : au niveau de la peau, on note un eczéma généralisé il y a dix ans, mais rien de particulier sur le plan respiratoire, rien qui évoque des manifestations asthmatiques. A part une émotivité importante, on ne relève rien du point de vue digestif, endocrinologique, urologique, neurologique, métabolique.

Tests cutanés :

Une intradermoréaction aux poussières au 1/50.000 donne une réponse rapide, sous forme d'une papule de 12 mm. et d'un érythème de 50 mm;

Une cutiréaction à la broméline à 1/100.000 est ++

Une cutiréaction à la pancréatine à 1/100.000 est +

Une cutiréaction témoin est positive à +

On hésite alors entre une réaction positive et un dermagrophisme. Un test de SHELLEY ou test de dégranulation des mastocytes de Rat est irréalisable, les mastocytes étant dégranulés en présence des enzymes (broméline et pancréatine) en dilution à 1/300.000.

Une radiographie thoracique montre une image réticulaire de la bronche gauche.

Exploration fonctionnelle respiratoire : il existe une hypersensibilité cholinergique importante, le seul d'acétylcholine est à 100 gamma avec action légèrement retardée des bronchodilatateurs. Les valeurs spirographiques de repos sont normales.

Conclusion : il existe une allergie respiratoire en rapport avec un contact professionnel d'enzymes protéolytiques.

Observation II :

Monsieur G....., mécanicien ajusteur, né en 1923, en envoyé pour allergie res iratoire aux produits nutrizyme encéphabol. Il est dans la maison depuis août 1970 en tant que réparateur des machines.

La maladie a débuté en novembre 1970 sous forme de crises survenant toujours chez lui : son travail le met en contact dans dans la journée avec le produit. Le soir à minuit survient une crise d'asthme typique; le lendemain nouvelle crise d'asthme avec expectoration

Depuis novembre 1970 il travaille avec un masque, ce qui a entrainé une petite amélioration. Les crises d'asthme se raréfient au rythme d'une par mois, elles surviennent toujours pendant la nuit, au cours de la semaine et jamais pendant le week-end.

Symptomatologie : il s'agit d'une crise d'asthme typique avec expectoration et tous. Les traitements symptomatiques par synacthène et dimegan sont efficaces. Entre les accès persiste une gêne respiratoire, qui augmente deux à trois heures après le contact avec le produit, mais n'a jamais entrainé d'arrêt de travail.

On ne constate aucun facteur saisonnier. Les examens sont tous négatifs sur le plan cutané, digestif, endocrinologique, urologique, métabolique, neurologique. Seule la sphère respiratoire est pathologique, avec asthme, tous, expectoration, rhinite.

Les antécédents familiaux sont nuls.

Tests cutanés : ils sont négatifs en ce qui concerne l'intradermo-réaction à la poussière, la cutiréaction à la broméline à 1/100.000, à la pancréatine à 1/I00.000.

Le test de Shelley est inutilisable.

Une radiographie thoracique est normale.

Exploration fonctionnelle respiratoire :

L'épreuve de repos est normale; il existe une nette hypersensibilité cholinergique seul à 300 gamma, avec action positive des bronchodilatateurs.

Conclusion : sur le plan horaire, des crises d'asthme sont nettement en rapport avec un contact professionnel comportant des poussières d'enzymes protéolytiques. Toutefois l'allergie n'est pas confirmée par les tests cutanés.

Observation III :

Mme L.B. Denise, âgée de 21 ans, laborantine, est envoyée par le Docteur Royer pour allergie aux produits chimiques manipulés lors de son travail : Nutrizyme, Encéphabol.

Histoire de la maladie : le début des troubles remonte à un an, les manifestations ont lieu au lieu de travail, mais également à la maison, au lever, sous forme de gêne respiratoire et de conjonctivite depuis juillet 1970 mais nettement aggravées ces deux derniers mois.

Depuis juillet 1970 on note une conjonctivite, une éruption allergique; une gêne respiratoire et une rhinite sont apparues il y a deux mois. La durée des accès reste indéterminée; mais il n'existe aucun prodrome. L'horaire est net par contre : les troubles apparaissent deux à trois heures après le début du contact avec les produits. Les crises persistent pendant tout le temps du contact, la malade ne travaille sur ce produit que par intermittence, quinze jours tous les 45 jours. Le week-end apporte une nette amélioration. Ni les facteurs saisonniers, ni le rythme nycthéméral ne sont notés, pas plus qu'une influence de l'environnement : il est établi que les crises surviennent uniquement au travail.

Les traitement symptomatiques sont sans effet.

Antécédents personnels : ils sont absents sur tous les plans, cutané, respiratoire, digestif, endocrinologique, urologique, métabolique, neurologique. On relève une amygdalectomie il y a deux ans.

Antécédents familiaux : ils sont également nuls; pas de cas d'adthme ni d'eczéma.

Tests cutanés : l'intradermo-réaction à la poussière à 1.50.000 est négative, de même que la cutiréaction à la broméline au 1/100.000 et à la pancréatine au 1/100.000.

Le teste de Shelley est irréalisable.

Une radiographie thoracique de face est normale.

Exploration fonctionnelle respiratoire :

Les épreuves de repos sont normales.

Les tests mettent en évidence une sensibilité cholinergique manifeste, dose limonaire d'acétylcholine : 300 gamma, avec une action très positive des bronchodilatateurs.

Conclusion : les épreuves fonctionnelles respiratoires sont en faveur d'un asthme non compliqué, dont l'origine professionnelle (contact avec des enzymes protéolytiques) est démontrée par l'horaire des accès, sans que les tests cutanés aient pu la confirmer.

Observation IV :

Mme L..... Marie, âgée de 59 ans, ouvrière spécialisée dans un laboratoire, est affectée à la manutention des produits : Nutrizyme et Encéphabol. Elle est envoyée par le Docteur Royer pour allergie respiratoire, et accès d'asthme.

Histoire de la maladie : le début remonte à un an, en juin 1970. Les crises surviennent pendant les heures de travail au laboratoire, avec une fréquence quotidienne, chaque accès persistant pendant deux heures, et s'annonçant par de la tous. L'horaire est régulier, les crises ne surviennent que l'après-midi et la nuit, sous forme d'accès de bradypnée expiratoire suivis d'expectoration blanc d'oeuf. Entre les accès, l'état est normal. On ne peut faire intervenir ni facteurs saisonniers, ni rythme nycthéméral.

Un traitement symptomatique par théophylline et et téchalan a été actif.

Antécédents : ils sont négatis sur le plan digestif, endocrinologique, urologique, métabolique, neurologique, familial. Par contre, au niveau curané on relève un eczéma des mains en 1969 et au niveau respiratoire, des bronchites fréquentes.

Tests cutanés : l'intradermoréaction à la poussière est négative au 1/50.000; la cutiréaction à la pancréatine au 1/I00.000 est négative. Par contre la cutiréaction à la broméline au 1/100.000 est +++.

Le test de Shelley est irréalisable.

Une radiographie thoracique est normale.

Epreuves fonctionnelles respiratoires : les grandeurs pulmonaires statiques et dynamiques sont normales, de même que l'hématose au repos et la fonction respiratoire.

Observation V :

Madame P..... Odette, née en 1920, scelleuse d'ampoules, est envoyée pour asthme allergique dont le début remonte à juin 1970. La première crise a eu lieu dans la rue, en sortant du laboratoire où elle était employée.

Puis les crises se sont produite pratiquement en permanence chaque fois que la malade va au laboratoire, avec un rythme quotidien, chaque accès durant de deux à quatre heures et annoncé par une sécheresse de la peau.

Horaire : les crises surviennent dans la journée, au laboratoire, mais aussi la nuit, à la maison.

Entre les accès, l'étatat est normal. On ne peut faire intervenir de facteurs saisonniers. En ce qui concerne le rythme nycthéméral, toutefois les accès sont favorisés par le changement de temps, le brouillard. Les crises sont nettement rythmées par le travail, et ne se produisent pas pendant le week-end. Les traitements symptomatiques, par cortancyl, théophylline, sont actifs.

Antécédents personnels : ils sont nuls en ce qui concerne les sphères digestive, urologique, métabolique, neurologiquen endocrinologique. Mais au niveau de la peau, on note un eczéma des mains en 1948 et au niveau de l'appareil respiratoire, des bronchites fréquentes.

Les antécédents familiaux sont négatifs.

Tests cutanés : une intradermoréaction à la poussière est négative au 1/50.000; à la plume, elle donne au 1.50.000 une papule de 5 mm. et un érythème de 25 mm.

Une cuti-réaction à la pancréatine est négative; par contre une cuti-réaction à la broméline est positive ++

Le teste de Shelley est irréalisable.

On n'a pas pratiqué de radiographie thoracique.

Epreuve fonctionnelle respiratoire :

- les grandeurs ventilatoires statiques sont normales;
- les valeurs dynamiques maximales sont modérément diminuées;
- l'étude des gaz du sang artériel au repos révèle une hématose normale.

L'inhalation d'un aérosol bronchodilatateur n'apporte aucune modification des grandeurs mesurées.

Au total on peut parler d'une insuffisance ventilatoire modérée de type obstructif et non réversible, sans retentissement sur l'hématose au repos.

Conclusion : des crises de type asthmatique sont en relation directe avec un contact professionnel d'enzymes protéolytiques. La cutiréaction est d'ailleurs fortement positive à la broméline à 1/100.000.

IV.- circonstances d'apparition

Nous nous attacherons ici à étudier essentiellement les formes d'asthmes professionnels apparues dans l'industrie pharmaceutique au cours de manipulations et de productions de produits allergissants contenant les protéases du bacillus Subtilis.

Ce n'est donc que pour mémoire que nous citerons les faits analogues observés dans les fabriques de détergents ménagers et qui contiennent des enzymes protéolytiques. En effet cette seconde catégorie d'asthmes professionnels d'une part diffère essentiellement de ceux que nous avons en vue ici, et de plus ils vont probablement aller en se raréfiant puisque les formules des détergents vont être obligatoirement modifiés; au contraire dans l'industrie pharmaceutique, les enzymes protéolytiques sont et seront de plus en plus utilisées, au rythme même de l'extension de leurs indications thérapeutiques. Les Américains ont posé le problème d'un éventuel risque auquel seraient exposées les ménagères utilisant ces lessives; mais des recherches systématiques avaient permis de rejeter d'éventuelles réactions allergiques, tant cutanées que respiratoires. De plus ces substances enzymatiques, biodégradables, ne semblent pas contribuer à la pollution de l'eau. Il n'en reste pas moins que dans les industries fabriquant les détergents renfermant des enzymes protéolytiques, les contacts professionnels

quotidiens et prolongés risquent chez les ouvriers de déclencher des affections respiratoires : c'est ce qu'on constaté les recherches épidémiologique réalisées en Grande-Bretagne par FLINDT, NEWHOUSE, GREENBERG, PEPYS.
Il est d'ailleurs difficile de préciser la fréquence exacte des atteintes; les tests cutanés ont cependant été positifs dans 50 pour 100 des cas au moins des travailleurs très exposés, qui deviennent ainsi sensibilisés vis-à-vis des protéines du Bacillus subtilis. Ce doit donc être par centaines qu'il faudrait estimer le nombre des cas de syndromes respiratoires ainsi provoqués. La duréd du travail nocif au moment où ces manifestations se produisent est très variable, quelques mois, mais aussi, une, deux années. Dans les formes très caractéristiques, les troubles respiratoires apparaissent au cours du travail, en crise asthmatique au bout de deux ou trois heures, qi le risque est très élevé. Dans le cas contraite, éventualité la plus fréquente, il faut plusieurs heures, pratiquement toute la journée de travail, pour qu'éclate l'épisode respiratoire, dans la soirée, alors que le sujet est rentré chez lui. La dyspnée, intense, est hors de proportion avec le reste de la symptomatologie clinique et physique. Le lendemain matin, tout est rentré dans l'ordre, ce qui explique que cet asthme professionnel n'enraine pas d'arrêt de travail, et reste difficile à saisir dans sa fréquence et son intensité réelles. Rétabli, le sujet se rend à son travail, et le cycle se répère alors, interrompu par le repos hebdomadaire, les congés.

Dans les industries pharmaceutiques, aussi bien dans les ateliers de fabrication et de conditionnement, que dans les laboratoires,

les protéines pures sont les responsables de certains asthmes professionnels; alpha-chymotrypsine, A.C.T.H., hormone gonadotrope.

On sait que la chymotrypsine et la trypsine sont utilisées en thérapeutique pour prévenir et traiter les exsudats fibrineux épais susceptibles de s'accumuler dans les cavités séreuses, les bronches, la fibrinolysine et la streptokinase accélèrent la dissolution des trombi récents, la pénicillinase intensifie la destruction dans la pénicilline en cas de réactions allergiques graves vis-à-vis de cet antibiotique; dans les troubles de l'absorption, on a recours à ces préparations pour remplacer les enzymes intestinales et pancréatiques insuffisantes. Toutes ces enzymes sont des protéines étrangères et de ce fait elles peuvent être immunogéniques, qu'elles dérivent d'organes animaux, chymotrypsine, trypsine, fibrinolysine, de bactéries, streptokinases, pénicillinases, enzymes protéolytiques de Bacillus subtilis. Les réactions les plus fréquentes à ces enzymes sont le collapsus circulatoire aigu (BLIX 1961, CRIEP et BEAM 1964, HOWELL 1961, LIEBOWITZ et RITTER 1960, MAC LAREN 1957, MOZAN 1959, ROSE 1960, SHERLINE 1962, eyc ...); l'urticaire, l'oedème angioneurotique (FERRARA 1963, HOWE 1961, MOZAN 1959) et l'asthme enfin. Des réactions graves se produisent surtout à la reprise du traitement, une semaine ou plus après la première dose. Il est souvent difficile de décider s'il s'agit d'une véritable allergie; parfois les symptômes réactionnels peuvent être dûs à la libération de substances vaso-actives non

spécifiques enzymatiques : anaphylatoxine, bradykinine : la posivité des testes cutanés apporte la réponse.

Ce qui se passe chez un sujet traité préfigure ce qui peut avoir lieu en cas de contact professionnel répété.

Chez les travailleurs, les examens de routine sont peu révélateurs puisque la numération formule sanguine est habituellement normale, excepté une éosinophilie de 5 à 15 pour 100; aucune perturbation n'est notée au niveau des fonctions hépatiques et rénales, les clichés thoraciques sont négatifs. Toutefois, nous y reviendrons, les épreuves fonctionnelles broncho-pulmonaires se montrent modifiées.

L'origine allergique de ces troubles se confirme par la répétition des asthmes dans des conditions analogues de travail et d'exposition, leur disparition à la cessation du contact; la corrélation entre l'exposition aux enzymes protéolytiques et la positivité des tests cutanés; la corrélation encore entre tests cutanés positifs, exposition aux enzymes protéolytiques, et épisodes pulmonaires.

Il ne semble pas possible d'affirmer que les sujets ayant souffert d'une dermatose de contact dans leurs antécédents présentent avec une particulière fréquence des tests positifs. Mais il est certain que des sujets sans passé allergique peuvent fort bien présenter ultérieurement une affection respiratoire par les enzymes protéolytiques.

Nous avons donc dorénavant à compter avec des allergènes d'importance en médecine du travail.

Parmi les substances produits par les micro-organismes du groupe Bacillus, il existe toute une série de :

protéinases alcalines

protéinases neutres

alpha-amylases.

Les analyses physicochimiques et la détermination des propriétés enzymatiques avaient tout d'abord permis de distinguer deux protéinases alcalines de Bacillus subtilis :

la subtillopeptidase A, SPA, ou subtilisine CARLSBERG, et la subtillopeptidase B (SPB, protéinase bactérienne NOVO). Les protéinases alcalines provenant de Bacillus sont également considérées comme des bacillopeptidases, qui peuvent être scindées en :

- un groupe bacillopeptidase A (BPA) et
- un groupe bacillopeptidase B (BPB)

En fait, il a été impossible d'établir des distinctions entre les protéinases de chacun de ces groupes. Il existe en effet une réactivité antigénique croisée à l'intérieur de chaque groupe, mais non pas entre les groupes.

La subtilisine BNP' est une bacillopeptidase B. On admet que la production des protéinases neutres et de l'alpha-amylase est limitée étroitement aux micro-organismes producteurs de bacillopeptidase B.

Les travailleurs ayant par contact professionnel avec des enzymes été sensibilisés et ayant présenté des troubles respiratoires,

ont inhalé dans l'air ambiant des substances produites par B. subtilis : il s'agit d'une hypersensibilisation de type I vis-à-vis de ces substances, y compris celles qui contiennent des protéinases alcalines. Cet asthme professionnel par inhalation de poussières aériennes portant des protéinases peut donc être considéré comme un exemple type d'allergie à des produits microbiens. On a constaté des interactions et des inhibitions non immunologiques des protéinases alcalines de B. subtilis avec une alpha 2-macroglobuline et avec une alpha-I antitrypsine du sérum humain. Nous aurons à revenir sur cet aspect immunologique de la question, tant pour aborder la pathologie que le traitement de cette nouvelle maladie du travail.

Dans l'apparition des asthmes professionnels aux enzymes protéolytiques, un facteur quantitatif est certain, la preuve en est l'absence d'allergie respiratoire chez les ménagères utilisant ces détergents. Une femme qui chez elle effectuerait de très grosses lessives, aurait selon les calculs de M.H. HENDRICKS, une exposition aux poussières d'enzymes de 1/500° de la quantité hebdomadaire de sécurité inhalée par un ouvrier exposé. De plus les dimensions des particules de toutes les poussières auxquelles une ménagère est exposée sont relativement grandes : 4 à 6 % ont un diamètre inférieur à 15 mm. et 0,2 % inférieur à 5 mm. On admet que les particules supérieures à 5 mm. sont trop volumineuses pour pouvoir être inspirées. Autre constatation d'importance, le taux des enzymes diminue avec les

dimensions des particules :

taux de 1/8 dans les poussières de 10-20 mm.

taux de 1/10 dans les particules de 5 à 10 mm.

Chez les blanchisseurs professionnels le même type d'exposition que chez les ménagères est simplement à un niveau plus élevé pour la fréquence donc la durée d'exposition.

En ce qui concerne les allergies respiratoires, il existe également de grandes différences lorsqu'il s'agit d'industries exposant à des contacts massifs et quasi-permanents, ou d'usagers d'occasion. Un exemple bien caractéristique est apporté par la fréquence des allergies respiratoires chez les meuniers, les boulangers, qui passent leurs journées de travail dans les poussières de farine, sans danger pour le public.

Il faut donc ajouter, aux maladies professionnelles de nature allergique et d'expression respiratoire déjà connues, décrites chez les boulangers, les meuniers, et aussi chez les agriculteurs (poumon de fermier, par manipulations de foin moisi), chez les laveurs de fromages, forme très récemment signalée, les syndromes adthmatiformes susceptibles d'être observés chez les travailleurs en contact massif et prolongé avec les enzymes protéolytiques de nature bacillaire ou organique : ce qui a lieu de plus en plus souvent dans les industries pharmaceutiques.

Essayons maintenant de schématiser l'affection dans ses aspects cliniques.

V.- Clinique

La symptomatologie, pour variable qu'elle soit d'un sujet à l'autre, apparait cependant toujours comme la traduction d'une affection allergique, obstruction aiguë des voies respiratoires hautes, dyspnée parfois rebelle, déficit de la fonction pulmonaire, qui pour certains serait irréversible. Toutes les observations mentionnent, isolément ou en association, les mêmes manifestations : rhinite, gêne respiratoire, toutx sans expectoration, survenant au cours même du travail et pouvant soit disparaitre en quelques heures après l'avoir quitté, soit persister plus longtemps, et devenir pénibles pendant la nuit. Ces crises de dyspnéee avec spasme ou oedème bronchiques et difficultés expiratoires proviennent donc bien d'une hypersensibilité des voies respiratoires à une substance allergissante présente dans l'environnement professionnel, et non pas d'une irritation directe de la muqueuse broncho-pulmonaire.

On peut donc schématiser comme suit les asthmes allergiques professionnels par détergents contenant des enzymes protéolytiques :

- irritation des voies respiratoires hautes,
- troubles respiratoires,
- sensation d'étouffement,

- toux, sans expectoration, ou ramenant des mucosités visqueuses, en blanc d'oeuf, ou putrides.,
- crises nocturnes d'asthme

avec naturellement des variantes individuelles dans l'association et l'intensité de ces divers éléments.

Les tests cutanés sont positifs, et peuvent même déclencher une crise respiratoire analogue à celle qui survient spontanément lors de l'exposition nocive. Mais une autre forme clinique d'allergie aux enzymes, la dermatose de contact, est loin d'être retrouvée constamment dans les anamnétiques.

En ce qui concerne les renseignements tirés des explorations de la fonction respiratoire, ils sont très variables d'un cas à l'autre. Dans l'ensemble, nous l'avons vu, chez nos malades ces explorations ont montré :

- des valeurs spirographiques au repos généralement normales;
- des valeurs dynamiques maximales modérément diminuées;
- une hématose non modifiée, étudiée par les gaz du sang artériel au repos.

Par contre, dans quatre cas sur cinq, nous avon pu déceler une hypersensibilité cholinergique importante, un seuil d'acétylcholine pouvant être à 100 gamma (observation I) alors que l'action des bronchodilatateurs est légèrement retardée. Mais le teste à l'acétylcholine peut signifier soit une prédisposition, soit des modifications respira-

toires. Chez nos malades nous avons cru pouvoir conclure à une allergie respiratoire en rapport avec le contact professionnel d'enzymes protéolytiques.

La consultation des observations analogues récemment publiées dans la littérature médicale mondiale nous a montré que nos constatations étaient bien celles des autres auteurs. Si les clichés thoraciques ne révèlent aucune anomalie susceptible d'être attribuée à l'asthme allergique, par contre les explorations fonctionnelles respiratoires ont montré toute une variété d'altérations :

Les plus fréquentes sont liées à un processus obstructif, parfois à des troubles de la diffusion, mais il est rare que des phénomènes restrictifs soient observés;

Des altérations dans le courant aérien et le transfert gazeux de CO ont souvent pu persister, chez de nombreux sujets, pendant plus d'une année, alors même que les travailleurs avaient été déplacés et mis à des postes de faible exposition.

PEPYS a observé, à la suite de tests de provocation, une chute biphasique de FEV_I ou VENS, une baisse immédiate suivie d'un retour à la normale et finalement, quatre à six heures plus tard une nouvelle chute plus lente. Plusieurs jours après, il peut se produire à nouveau un déficit du transfert gazeux de CO, déficité qui a persisté pendant au moins trois mois.

En ce qui concerne les réponses aux tests cutanés, c'est au chapitre "Diagnostic" que nous en envisagerons les techniques et les réponses. Mais auparavant nous essayerons de mieux comprendre la pathogénie de cette sensibilisation professionnelle aux enzymes protéolytiques.

VI.- Pathogénie

Les conditions d'apparition des troubles respiratoires chez des travailleurs exposés à l'inhalation de particules contenant des enzymes protéolytiques, le type clinique de ces troubles, faisaient évidemment supposer qu'il s'agissait bien d'une sensibilisation, d'un mécanisme allergique. Mais pour en obtenir confirmation, il devenait nécessaire de procéder à des tests cutanés, à des études de transfert passif, à l'analyse des précipitines sériques, aux divers épreuves fonctionnelles tent bronchiques que pulmonaires. Il devenait ainsi possible de comprendre la pathogénie de ce nouveau type d'asthme professionnel.

DEBANNE, WICHER et DOLOVICH ont cherché à préciser la composition antigénique des préparations contenant des enzymes protéolytiques originaires de Bacillus subtilis. Pour ce faire, ils ont utilisé des préparations cristallines de bacillopeptidase A-I et de bacillopeptidase B-I, de protéinase neutre et d'alpha-amylase. Les activités enzymatiques ont été déterminés en unités de protéinase par gramme de préparations à pH=7,0. Par ailleurs des antisérums ont été préparés à partir de Lapins immunisés par injection sous-cutanée de préparations antigéniques incorporées dans l'adjuvant de FREUND complet. Les antisé-

rums utilisés ont été choisis parmi un grand nombre parce qu'ils permettaient la détection de multiples composants antigéniques dans les produits de Bacillus subtilis, ou parce qu'ils présentaient une spécificité complète ou presque complète pour un composé antigénique individuel donné. Les antisérums ont été concentrés trois fois par deux cycles de précipitation de sulfacte d'ammonium. A l'aide de tests par la technique immunologique de OUCHTERLONY et de déterminations enzymatiques des activités des protéinases et amylase, il a été possible d'arriver aux conclusions suivantes :

Toutes les préparations contenant des enzymes et examinées par DEBANNE, WICHER et DOLOVICH, se sont montrées contenir de multiples composant antigéniques, au nombre de cinq au minimum. Les préparations enzymatiques à partir de B. subtilis sont obtenues, dans l'industrie des détergents, par la croissance de souches sélectionnées de micro-organismes sur milieu de céréales. Il n'est pas impossible que certains composants antigéniques des produits étudiés aient pour origine le milieu de culture des micro-organismes. Une autre source possible des composés antigéniques constatés peut être la production de produits de dégradation dépendant de l'enzyme. Si c'était bien le cas; ils n'en seraient pas moins distincts antigéniquement à l'immunoélectrophorèse. De toutes façons on est arrivé à une identification positive de l'alpha-amylase et des bacillopeptidases, bien que les préparations enzymatiques utilisées comme références aient eu des origine différentes.

On ignore l'origine de la présence inattendue de trace de l'autre bacillopeptidase dans les préparations enzymatiques étudiées, mais une contamination croisée au laboratoire et au cours de la production ne saurait être exclue. L'absence de réactivité croisée entre bacillopeptidase A et bacillopeptidase B, mais la présence d'inhibition croisée partielle d'activité enzymatique dans l'antisérum de Lapin ont été notées par plusieurs auteurs. Cependant l'hyperimmunisation par préparations de protéinase alcaline de B. subtilis pourrait avoir pour conséquence la stimulation de la formation d'anticorps vis-à-vis de traces de la protéinase non alcaline qui y sont contenues. L'inhibition croisée observée précédemment peut provenir de la présence méconnue d'anticorps vis-à-vis de la protéinase homologue. Une autre explication de l'inhibition d'une bacillopeptidase par l'antisérum par la bacillopeptidase non homologue serait donnée par une inhibition non immunologique des protéinases alcalines de B. subtilis par les composants du sérum.

Il est évident que les ouvriers sont exposés à des produits de B. subtilis qui contiennent de nombreux composants antigéniques. DOLOVICH a bien constaté que les réponses des tests cutanés pratiqués chez des ouvriers sensibilisés avec les diverses préparations de protéinase, les unes purifiées, les autres non purifiées, ces réponses sont très variables. Il est net que ce sont plusieurs composants antigéniques présents dans les produits de B. subtilis qui semblent contribuer à réaliser la sensibilisation du sujet.

Des recherches isotopiques de DOLOVICH et WICHER ont montré que les protéinases alcalines de Bacillus subtilis réalisaient avec la macroglobuline alpha 2 du sérum humain des liaisons sélectives. En utilisant une subtilopeptidase A SPA marquée par iode radio-actif 125 I; ces auteurs ont pu démontrer que l'interaction de la macroglobuline alpha 2 était sélective pour SPA mais n'avait pas lieu pour les autres gamma globulines humaines. Mais cette interaction des macroglobulines alpha 2 et des protéinases ne se limite pas aux protéinases provenant des mammifères. On observe une inhibition analogue de l'activité protéinasique dans les milieux de culture de Staphylocoque doré, de Proteus vulgaris, inhibion provoquée par la zone de macroglobuline alpha 2 du sérum humain lors de l'électrophorèse. Il y a bien liaison des protéinases de bacillus subtilis à la macroglobuline alpha 2 du sérum humain, mais dans ce mécanisme de liaison il existe des rapports quantitatifs analogues entre protéinases du bacillus subtilis et trypsine.

Dans l'allergie respiratoire provoquée chez l'homme par une exposition professionnelle aux préparations contenant des protéinases de bacillus subtilis, il se produit une hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de ces produits. Chez les sujets atteints, on a constaté des anticorps sériques des classes IgA, IgM et IgE, et aussi la présence de l'activité Prausnitz-Kustner et de réactions ayant toutes les apparences des réactions retardées d'hypersensibilité vis-à-vis des

produits de bacillus subtilis. On ignore encore ce que sont les effets des interactions des protéinases de bacillus subtilis avec la macroglobuline alpha A sur les réponses immunologiques et sur le processus morbide. Mais cette liaison pourrait virtuellement modifier l'immunogénicité ou la réactivité antigénique des protéinases. En outre, dans l'examen des réponses immunologiques des sujets exposés, les réactions non immunologiques peuvent être considérées comme importantes dans l'interprètation des tests, et signifiant la présence d'anticorps sériques.

Il est bien établi que les protéinases alcalines de bacillus subtilis peuvent avoir des effets pathogènes directs sur les sujets exposés. On sait que l'alcalase, qui est une protéinase des souches du genre genus Bacillus, libère à partir d'un substratum de plasma humain une kinine, aux effets vaso-actifs. L'inhalation expérimentale de papaïne, qui est une protéinale végétale, provoque chez l'animal un phénomène de type emphysème. La prédisposition aux pneumathies chroniques obstructives chez les sujets présentant un déficit en alpha I antitrypsine a été expliquée par une insuffisance d'inhibition des protéinases, insuffisance d'origine endogène. Or nous avons vu qu'il existe des analogies entre trypsine et protéinases alcalines de bacillus subtilis dans les interactions avec la macroglobuline alpha 2. WICHER et DOLOVICH ont décrit l'inhibition des protéines alcalines de Bacillus subtilis par alpha I trypsine, comme c'est le cas avec macroglobuline alpha 2. De telles constatations montrent bien que des facteurs non

immunologiques d'un sujet peuvent modifier la prédisposition aux affections respiratoires dûes à l'exposition à ces produits microbiens.

Il restait à mettre en application des constatations afin de donner aux tests et aux recherches des précipitines une valeur diagnostique en clinique humaine. Le diagnostic étiologique des syndromes d'asthme professionnel repose donc actuellement sur des données épidémiologiques, cliniques, mais aussi immunologiques, comme nous allons le voir dans les pages qui suivent .

VII.- Diagnostic

Dans toutes les formes d'affections dont la nature allergique est suspectée, d'après les circonstances d'apparition des symptômes et d'après leur nature également, l'asthme allergique aux enzymes protéolytiques doit être étudié par des tests cutanés spécifiques, par la recherche des précipitines, par mise en évidence des anticorps. Il est bien évident que si les premiers appartiennent à une pratique courante, les deux derniers exigent des techniques spécialisées. Chez nos malades, ce sont les éléments cliniques, physiopathologiques, anamnétiques, qui nous ons ont incité à recourir aux tests, mais nous n'avons pas eu la possibilité d'obtenir des renseignements immunologiques plus poussés. Nous n'en avons pas moins conclu à la responsabilité des enzymes protéolytiques avec lesquelles nos malades avaient des contacts professionnels, c'est-à-dire quotidiens et massifs. Les enzymes utilisées ont été la broméline et la prancréatine, à la dilution de 1 pour 100.000. Nos résultats, rappelons-le ont été les suivants :

- cas I. broméline ++ pancréatine +
- cas 2. - 0 - 0
- cas 3. - 0 - 0

- cas 4. broméline +++ pancréatine 0

- cas 5. - ++ - 0

FRANZ d'une part, DOLOVICH, d'autre part, ont réalisé des tests cutanés sur des séries de travailleurs exposés industriellement aux détergents contenant des enzymes protéolytiques originaires de bacillus subtilis avec les résultats suivants :

FRANZ, MAC MURRAIN et collaborateurs ont pratique des tests curanés chez un groupe de 38 ouvriers présentant des sympômes cliniques susceptibles d'être dûs à une exposition aux enzymes protéollytiques. Deux seulement de ces sujets présentaient des phénomènes cutanés secondaires à l'irritation provoquée par la manipulation des produits très concentrés. Onze sujets présentaient des symptômes limités à la région respiratoire supérieure, sous forme de rhinite; les 25 travailleurs restant étaient atteints du syndrome thoracique tel qu'il est observé en cas d'allergie respiratoire aux enzymes protéolytiques microbiennes. L'âge de ces 25 sujets se situait entre 21 et 58 ans, et aucun antécédent pathologique particulier n'a été relevé chez eux. Les tests ont étéfaits avec la préparation commerciale présumée responsable des troubles. Il fut établi que 0,1 mg. par millilitre (soit 1/10.000) des solutions de la substance enzymatique dans un sérum tamponné par phosphate, pH=7,2 ne provoquait que très exceptionnellement une réaction cutanée chez les sujets non exposés : sur 227 sujets testés, la réponse n'a été positive que 5 fois.

Avec des concentrations plus élevées, on a constaté un pourcentage significatif de tests cutanés faussement positifs chez les sujets non exposés, ce qui s'explique par des phénomènes irritatifs.

Les solutions utilisées pour les tests ont été infectées par voie intradermique, sur la face antérieure de l'avant-bras, à la dose de 0,02 ml, la lecture étant faire 15-20 minutes plus tard. Le même volume de la solution tamponnée a été injecté de l'autre côté, à titre de témoin. Les tests cutanésn'ont été faits à la dilution de I/10.000 qu'après les tests cutanés à 1/100.000 aient été trouvés négatifs.

Des études de transfert passif ont été faites chez deux volontaires normaux, sans exposition aux poussières d'enzymes protéolytiques. Des infections intra-dermiques de chaque côté du dos ont été faites, à diverses dilutions d'un sérum frais non chauffé; un côté a été préparé par du sérum non dilué, chauffé à 56°C pendant trente minutes. 48 heures plus tard ces deux côtés ont été testés avec 0,02 ml de solution enzymatique à 1/1.000; des contrôles ont été fairs avec un sérum tamponné pH=7,2 et des dilutions à 1/1.000 d'enzymes hétérogènes, papaïne, ribonucléase bovise.

Enfin les précipitines sériques ont été titrées par la méthode de la diffusion double-gel sur agarose comme milieu, et un tampon d'aphosphate d'acide citrique pH=7,0. Les sérums ont été placés au centre de la lame, diverses concentrations de solution d'enzyme et un témoin, tamponné, à sa périphérie, à 11 mm. du centre. Les

plaques ont été incubées pendant sept jours à 4°C.

Les tests bronchiques ont été pratiqués avec des solutions d'enzyme, à concentrations croissantes, nébulisées dans un appareil à air comprimé. Chaque sujet a inhalé 0,5 ml. de la solution d'aérosols en l'espace de cinq minutes. Chaque jour de test, la première exposition a été faite avec un sérum tamponné utilisé pour les témoins ou pour la pratique médicale. Sauf dans un cas, tous les sujets avaient des taux normaux de volume expiratoire. Les réponses aux diverses épreuves ont été estimées par l'auscultation thoracique et par la détermination du volume expérimatoire maximal avec un appareil de WRIGHT. On a également mesuré la capacité de diffusion par la méthode de l'inspiration unique de CO avant et après la provocation d'épreuve. Au cours de ces expériences, on a également pratiqué divers examens de laboratoire, en particulier le taux des leucocytes dans le sang périphérique, et des déterminations quantitatives des taux de $beta_1$ C.

Les résultats de ces diverses épreuves chez des sujets exposés aux enzymes protéolytiques et y répondant par des manifestations allergiques, rarement cutanées, parfois respiratoires hautes, le plus souvent pulmonaires, ont été les suivants :

Tests intradermiques : comme on pouvait s'y attendre, les sujets ne présentant qu'une dermatite de type irritatif n'ont pas eu de tests positifs. Sur 11 sujets présentant des symptômes des voies aériennes hautes, trois seulement ont eu des tests cutanés positifs, alors que sur les 25 sujets ayant un syndrome pulmonaire caractéristique,

22 ont eu des tests cutanés positifs. A noter que la prédominance des contacts directs établis par questionnaire, et aussi bien en cas de tests cutanés positifs qu'en cas de tests cutanés négatifs, s'est exprimés par un chiffre égal à celui trouvé dans la population générale : à savoir 20 pour 100.

Etude du transfert passif: elle a été faite chez cinq des sujets ayant des réactions cutanées fortement positives. Toutes les réponses ont été positives avec les sérums utilisés, mais elles ont été abolies lorsque les sérums avaient été chauffés à 56° C pendant trente minutes. Les réactions témoins contrôlatérales ont toutes été négatives.

Précipitines : elles ont été trouvées chez trois des treize sujets à tests cutanés positifs et chez neuf des douze sujets à tests cutanés négatifs. Les sérums d'un autre groupe de 41 sujets normaux qui n'avaient jamais été exposés aux poussières contenant des enzymes ont donné dans 12 de ces cas un anticorps précipitant dirigé contre la subtiline.

Epreuves fonctionnelles pulmonaires : elles ont été menées chez 28 sujets, à un moment où ils ne présentaient aucun symptôme respiratoire. Les résultats ont été normaux dans tous les cas, sauf deux, qui n'ont témoigné que d'une légère réduction de la capacité pulmonaire normale, et que d'une minime diminution de la capacité de diffusion pulmonaire lors de l'inspiration unique de CO. Deux autres sujets ont bien présenté des troubles des indices ventilatoires sans qu'on puisse leur

attribuer une quelconque signification.

Les épreuves respiratoires ont été faites chez les sujets à cutiréaction positive; trius d'entre eux avaient au départ des manifestations des voies aériennes supérieures, tous les autres, un trouble bronchopulmonaire. Des perturbations fonctionnelles ont été relevées chez 13 sujets, les cinq autres étant trouvés fonctionnellement normaux. Des troubles de la ventilation ont été observés dans 10 cas, avec chez trois d'entre eux des signes d'hyperinflation. La doffusion à inspiration unique a été limitée ou réduite dans huit cas, dont cinq avec indices discrets d'obstruction ventilatoire. Chez deux sujets, on a trouve une diminution de la capacité de diffusion, isolée, sans autres troubles associés. Chez un sujet, on a relevé des signes de restriction minime du volume pulmonaire sans obstruction, associés à un déficit en DLCO. Aucun de ces sujets n'a présenté lors de tests ultérieurs de signes de pneumopathie restrictive. Des rapports très significatifs ont été trouvés entre les réponses cutanées et les épreuves fonctionnelles respiratoires :

Dans le groupe à réactions cutanées négatives ; 70 pour 100 ont présenté une fonction respiratoire normale, trouvé dans 22 pour 100 des cas dans le groupe à réactions cutanées positives. De plus, les troubles de la diffusion de l'inspiration unique ont été fréquentes.

Le test de provocation par inhalation d'enzyme a été pratiqué par FRANZ et collaborateurs chez 10 ouvriers ayant eu des symptômes pulmonaires et chez 5 sujets normaux.

Sur les premiers, 9 ont donné une réponse positive immédiate; tous les témoins ont eu une réponse négative.

Dans la plupart des cas, une baisse du taux maximal du flux expiratoire a bien correspondu, dans les épreuves positives, à des signes auscultatoires de râle et à des symptômes de constriction thoracique et de tous.

Cinq sujets qui avaient présenté des symptômes immédiats lors de l'épreuve bronchique ont été surveillés encore pendant dix heures; tous ont présenté un bronchospasme de type retardé dont le début s'est situé de quatre à six heures après le premier test. Il s'est donc produit une réponse typique diphasique spontanée, notée chez les cinq sujets. Chez un sujet on a fait agir un bronchodilatateur pour combattre le spasme bronchique observé dans la réaction immédiate et dans la réaction retardée; aux deux moment on a obtenu une action spasmolytique. Lors de la réaction retardée, on a perçu chez deux sujets des râles crépitants, mais pas de signe d'élévation thermique. Dans deux cas il y a eu rougeur de la face. Les sujets ont tous déclaré que les symptômes provoqués avaient été identiques à ceux qui se produisaient à la suite de l'exposition aux détergents contenant des enzymes prétéolytiques.

Chaque fois qu'il a été étudié, le DLCO s'est montré légèrement ou modérément diminué, cette baisse persistant trois mois. Mais à ce moment toutes les fonctions pulmonaires étaient redevenues normales.

Enfin chez tous les sujets étudiés, on a prélevé du sang immédiatement avant et après le teste de provocation, afin de déterminer le taux leucocytaire et d'analyse la $beta_1$ C : un seul, un seul sujet a présenté une élévation de la leucocytose qui a passe de 6.400 à 12.400 après le test. Mais étant dans aucun cas de ce groupe on n'a trouvé de modification du taux de $bata_1$ C.

Cette belle étude de FRANZ confirme les travaux antérieurement publiés, et nos propres observations, selon lesquels la subtiline est en mesure d'induire une sensibilisation anaphylactique chez les travailleurs qui lui sont exposés. La fréquence de la sensibilisation est nettement plus grande chez les sujets ayant les contacts les plus massifs. Ce sont les tests cutanés qui montrent le mieux cette sensibilisation en concordant dans leurs réponses positives avec les manifestations cliniques d'allergie, qui au moins en partie empruntent la voie des anticorps, comme le prouvent les résultats des transferts passifs et la réponse immédiate dans les tests de provocation bronchiques. EEPYS, FRANZ, ont décrit des réactions bronchiques retardées, surtout fréquentes à la suite des tests de provocation avec des antigènes enzymatiques crues : ce qui peut être comparé à ce que l'on constate dans d'autres syndromes dûs à des poussières organiques, où les précipitines sériques sont habituelles. Si ces précipitines ont été considérées comme jouant un possible rôle dans la pathogénie des lésions inflammatoires bronchiques et alvéolaires, leur importance est

moins nette dans les états respiratoires provoqués par la subtilisine. WUTHTICH et OTT n'ont pas trouvé de précipitines dans le sérum de leurs malades; PEPYS en trouve aussi bien chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés, et parle de tests faussement positifs relatifs aux précipitines, plus fréquents chez les non exposés que chez les exposés. Si bien que la recherche des précipitines, que nous regrettons de n'avoir pu faire effectuer chez nos malades, semble ne pas avoir la signification diagnostique décisive que certains lui ont prêtée.

Terminons avec la toute récente étude de DOLOVICH et LITTLE, centrée sur les rapports entre sensibilité cutanée objectivée par les tests et les symptômes respiratoires chez les travailleurs inhalants des poussières de produits contenant des enzymes de bacillus subtilis.

Les tests intradermiques ont été pratiqués avec des produits de bacillus subtilis aux concentrations mêmes de ceux utilisés dans l'industrie et vis-à-vis desquels les sujets étudiés étaient en contact professionnel quotidien et massif. Le moment d'apparition, la durée, les caractères macroscopiques des réactions cutanées allergiques à un antigène donné sont classiquement considérés comme susceptibles d'identifier les types de réactions et les processus immunologiques sous-jacents. La réaction cutanée dans le type d'hypersensibilité I dépendant de la réagine, donne une aréole rouge qui atteint son maximum en 15 ou 20 minutes, puis régresse en une ou deux heures : c'est

l'hypersensibilité immédiate, considérée comme exprimant l'interaction de l'antigène avec l'anticorps de la classe IgE : dans l'aspergillose bronchopulmonaire, dans les pneumopathies provoquées par l'inhalation de certaines poussières organiques, il y a réponse double, aussi bien au teste d'inhalation que d'introduction intradermique de l'antigène. Lorsque dans le test cutané, la première éaction immédiate, spontanément résolutive, est suivie d'une seconde réaction tardive, atteignant son maximum en six ou huit heures, il est admis que la réponse est dépendante des précipitines.

DOLOVICH et LITTLE ont constaté que les tests intradermiques ont été très fréquemment positifs chez les travailleurs exposés aux produits contenant du bacillus subtilis et présentant des manifestations respiratoires; toutefois le teste a été positif chez deux témoins non exposés, et négatifs chez trois sujets exposés et atteints de troubles respiratoires en rapport avec leur activité professionnelle. Toutefois sur 20 travailleurs ayant des manifestations respiratoires, 18 ont eu des réactions cutanées immédiates à au moins l'une des deux préparations d'antigène. Dans la zone cutanée ayant donné une réponse immédiate, une réaction tardive; après six-huit heures, s'est également produite, mais dans 75 pour 100 des cas seulement. Cette réaction tardive ne s'est jamais produite dans la région où la première réponse, immédiate, avait été négative. Aucune réponse tardive n'a été notée chez les sujets témoins, non exposés.

DOLOVICH et LITTLE ont ensuite établi les rapports entre les réponses des tests cutanés et le taux des anticorps sériques. Il faut souligner, ce que nous avons vu plus haut, que la recherche des précipitines n'est pas absolument spécifique, puisqu'elle est positive dans environ un tiers de sérums provenant aussi bien des sujets exposés que des sujets non exposés, et qu'elle ne parait pas non plus absolument parallèle à la positivité des testes cutanés, tant précoce que tardifs.

L'activité protéinasique des préparations antigéniques ne parait pas responsable des réactions cutanées tardives, à la 6° ou 9° heure.

Ces recherches soulèvent l'hypothèse d'une apparente dépendance des réponses cutanées tardives, aux 6-8° heures avec une sensibilisation tissulaire. Rien n'est venu prouver que pour qu'elles se produisent, ces réponses tardives exigent la participation d'anticorps de multiples classes d'immunoglobines. Au contraire, les constatations faites incitent à penser que l'évolution des réponses sur une période de plusieurs heures pourrait s'intriquer avec les réactions allergiques de type 1. Rien ne vient préciser s'il y a ou non participation du complément ou de l'anticorps fixant le complément dans le comportement des réponses cutanées. Pour répondre à cette question, il faudra procéder à des études immunofluorescentes de biopsies faites au niveau des réactions cutanées. En l'état actuel des recherches, il n'est pas possible d'affirmer une relation simple et directe entre les réponses

allergiques retardées et la présence des précipitines sériques, ou l'intervention de réactions d'Arthus dépendant du complément.

Sur le plan théorique comme sur le plan pratique, le diagnostic étiologique d'un syndrome asthmatiforme chez les travailleurs exposés aux poussières de détergents contenant des enzymes protéolytiques originaires de bacillus subtilis sera établi d'après les circonstances d'apparition, la nature des troubles respiratoires, les réponses aux tests cutanés, intra-dermiques et aux provocations par inhalation. Ces éléments suffisent à établir la réalité du syndrome et son origine professionnelle. Le syndrome devra figurer parmi les maladies du travail, être indemnisé comme tel, mais aussi évité dans toute la mesure du possible, comme nous allons le voir dans les pages qui terminent notre travail.

VIII.- Prophylaxie

Tous les auteurs qui ont étudié des cas d'asthme allergique aux enzymes protéolytiques concluent à la nécessité de mesures rigoureuses de prévention. Pour WUTHRICH, le port d'un masque filtrant n'est pas suffisant, et c'est au niveau des manipulations diverses, à réaliser dans des appareillages fermés, qu'il faudra désormais agir. Etant donné l'emploi croissant des bioenzymes dans les produits de lessive, poursuit cet auteur, il y a de grandes chances pour que de tels cas se répètent, si l'on n'instaure pas rapidement une prophylaxie efficace.

Comme dans les autres secteurs de la médecine du travail il y aura lieu désormais de procéder dans ce sens aux examens d'embauchage, en notant les anamnétiques, en établissant et en remplissant un questionnaire destiné au dépistage des cas ignorés de bronchite chronique, en effectuant un examen clinique, des épreuves fonctionnelles pulmonaires, une radiographie thoracique, des tests cutanés à l'aide d'un réactif enzymatique et d'un réactif témoin. Une surveillance systématique de tous les cas d'absentéisme pour cause de maladie sera appliquée à tous les travailleurs en co tact avec les enzymes. Enfin on réalisera une prévention technique et tout d'abord

la surveillance de la concentration atmosphérique de l'enzyme au moyen d'instruments déjà en service dans d'autres industries.

On devra également envisager la mise en vase clos des installations de préparation des lessives, le captage des poussières dans les locaux industriels. Il faut également prévoir une amélioration de la ventilation; enfin les travailleurs exposés devront porter des vêtements de protection, des appareils respiratoires.

Jusqu'ici, il ne semble pas que des cas de sensibilisation aux enzymes protéolytiques aient été signalés dans le public, chez les usagers, les ménagères. Le contact nocif est plus faible, moins fréquent. Mais il n'est pas exclu qu'un jour il n'agisse lui aussi dans le même sens qu'en milieu industriel, et ne finisse par imposer une solution à la base, c'est-à-dire, peut-être, une révision de la formule même des lessives de ce nouveau type....

Toujours est-il que la réalité d'asthmes professionnels apparaissant dans un certain nombre d'industries a finalement attiré l'attention du législateur, qui en mars 1973 a publié au Journal Officiel, rubrique du Ministère d'Etat chargé des affaires sociales, une série de dispositions complétant les tableaux du 31 décembre 1946, dont l'importance est elle, en ce qui concerne notre étude, que nous les reproduisons dans les pages qui suivent.

IX.- Les nouvelles disposition concernant les asthmes professionnels.

Le décret n° 73-215 du 23 février 1973 paru au Journal Officiel du 2 mars 1973 révise et complète les taux de maladies professionnelles annexés au décret du 31 décembre 1946 relatif à la prévention et à la réparation des accidents du travail et des maladies professionnelles.

Nous en dégagerons les paragraphes concernant les asthmes professionnels et les autres manifestations d'allergie.

60° Intoxication professionnelle par le pentachlorophénol ou le pentachlorophénate de sodium : Délai de prise en charge : huit jours	
maladies engendrées par le pentachlorophénol ou le pentachlorophénate de Na	liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
éruption exzématiforme ou vésicante; asthénie, amaigrissement sueurs abondantes, hyperthermie, gêne respiratoire avec présence de phénols dans les urines, oedème pulmonaire..	préparation, manipulation emploi de ces produits ou de ceux en renfermant: trempage du bois, empilage du bois fraichement trempé, pulvérisation du produit, préparation des peintures en contenant, lutte contre les termites

62° Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques		
maladies engendrées par les isocyanates organiques	délai de prise en charge	liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Blépharo-conjonctivite eécidivante Rhinopharyngite récidivente syndrome bronchique récidivant syndrome asthmatiforme	 3 jours 3 jours 7 jours 7 jours	travaux exposant à l'inhalation d'isocyanates organiques, notamment : fabrication et application de vernis et laques de polyuréthanes fabrication de fibres synthétiques préparation des mousses polyuréthanes et application de ces mousses à l'état liquide fabrication et utilisation des colles à base de polyuréthane

63° Affections professionnelles provoquées par les enzymes protéolytiques		
maladies engendrées par les enzymes protéolytiques	délai de prise en charge	liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
dermites exzématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par un test	7 jours	préparation, manipulation emploi des enzymes protéolytiques et des produits renfermant, notamment :
ulcérations cutanées	3 jours	extraction et purification des enzymes d'origine animale (trypsine), végétale (broméline, papaïne,
conjonctivité aiguë bilatérale récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmée par un test	7 jours	ficine), bactérienne et fongique (préparés à partir des bacillus subtilis aspergillus, orysae
rhinite avec epistaxis	3 jours	fabrication et conditionnement de détergents renfermant des enzymes protéolytiques
asthme récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmé par un test	7 jours	

Enfin, le tableau n° 34 annexé au décret n° 46-2959 du 31 décembre 1946 modifié, a été remplacé par le tableau suivant :

34° Affections professionnelles provoqués par les phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle ainsi que par les phosphoramides Délai de prise en charge : trois jours	
naladies engendrées par les phosphates, pyrophastes et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle ainsi que par les phosphoramides	liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer des maladies
troubles respiratoires dyspnée asthmatiforme, oedème broncho-alvéolaire troubles digestifs; crampes abdominales, hypersalivation, nausées ou vomissements, diarrhées. troubles nerveux, notamment : céphalées, vertiges, confusion mentale accompagnée de myosis Le diagnostic sera confirmé par un abaissement significatif du taux de la cholinestérase sérique et de l'acétyl cholinestérase des globiles rouges syndrome biologique caractérisée par un abaissement significatif de l'acétyl-cholinestérase.	travaux exposant aux phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle ainsi qu'aux phosphoramides, notamment : préparation des produits précédents préparation et manipulation dans les établissements industriels et commerciaux de produits sus-énumérés

Nous retrouvons donc parmis les affections professionnelles des complications respiratoires à type asthmatiforme, que le toxique soit le pentachlorophénol et le pentachlorophénate de sodium, les isocyanates

organiques, les phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle, les phosphoramides, ou, enfin, les enzymes protéolytiques.

La liste des travaux susceptibles de provoquer ces troubles respiratoires, comme la nature et le caractère récidivant de ceux-ci lors de nouvelles expositions, la signification diagnostique des tests spécifiques correspondants, tous ces éléments impliquent la nécessité de mettre en oeuvre un certain nombre de mesures, déjà énumérées précédemment à propos de la prophylaxie :
sélection des travailleurs devant occuper des postes exposés aux travaux susceptibles de provoquer ces syndromes asthmatiques;
surveillance clinique et biologique renouvelée;
éloignement des postes exposés dès menace ou apparition des phénomènes pathologiques;
établissement de la responsabilité de la profession dans l'apparition des troubles, et prise en charge du malade.

On ne peut que se féliciter de ce qu'enfin ces asthmes professionnels soient reconnus en médecine du travail, et regretter que la décision ait été aussi tardive.

X.- Conclusions

I.- Cinq observations de manifestations asthmatiques chez des travailleurs en contact professionnel avec des produits contenant des enzymes protéolytiques ont servi de point de départ à l'étude d'un nouvel aspect de la médecine du travail : les phénomènes allergiques, et plus précisément asthmatiques susceptibles de survenir dans les industries utilisant des enzymes d'origine microbienne, Bacillus subtilis plus particulièrement.

II.- Les circonstances d'apparition des accidents sont assez superposables d'un cas à l'autre : il s'agit soit de rhinite, soit de dyspnée avec toux, sans expectoration, apparaissant chez les ouvriers exposés depuis plusieurs semaines, après quelques heures de travail au contact des poussières nocives, soit plus tardivement, dans la soirée et la nuit, donc loin du poste responsable. Le lendemain matin, tout est rentré dans l'ordre, si bien que l'affection ne motive pas d'absence et échappe au contrôle du médecin du travail. La radio thoracique est normale; toutefois, les épreuves fonctionnalles respiratoires sont souvent perturbées : syndrome obstructif réversible.

III.- Pour établir la responsabilité des enzymes protéolytiques, on dispose des tests cutanés et intra-dermiques, qui s'avèrent le plus souvent positifs chez les travailleurs exposés, à fortiori en cas de troubles respiratoires. Les autres méthodes d'exploration paraissent de moindre intérêt : les transferts passifs, le titrage des précipitines sériques, ne donnent pas de posivité constante, alors même que le sujet occupe un poste très exposé et qu'il accuse des signes respiratoires non équivoques de sensibilisation broncho-pulmonaire.

Reste donc à retenir la positivité du test cutané, immédiate, et retardée, après six ou huit heures.

IV.- Les observations d'asthme allergique aux enzymes protéolytiques se sont actuellement suffisamment multipliées, parallèlement à l'extension de leur emploi industriel, pour que se soit posé un nouveau problème de médecine du travail, des dispositions légales récentes retiennent toute une série d'asthmes en tant que maladies professionnelles. Un tableau concerne les enzymes protéolytiques.

Cette législation permet la prise en charge des soins et éventuellement d'une formation professionnelle destinée à un reclassement : elle imposera une meilleure surveillance des personnes exposées et de mesures d'hygiène, consistant en la manipulation en vase clos de ces poudres de protéines.

VU le Président de thèse

Mr. le Professeur GAULTIER

VU le Doyen de la

Faculté Lariboisière-St-Louis

VU et permis d'imprimer

Le Recteur M. MALLET

Bibliographie

CABANIEN

A propos de l'allergie aux enzymes protéolytiques courantes.
Revue Fr. Allergie avril juin 1969 n° 2 p. 123-130

COMAA T.M.

Manifestations pulmonaires chez les travailleurs exposés aux poussières de détergents synthétiques et savons abrasifs
Ann. Occupational Medicine 1967 10 p. 105-112

CREPET M. GAFFURI E. VALLERANI G.

Aspetti clinici e diagnostici dell asma allergico professionali
Lavoro Umano 1963 15 p. 441-446

DEBANNE M.T. WICHER V. DOLOVICH J.

Antigenic composition of enzyme-containing preparations of bacillus subtilis origins
Journ. of Allergy oct 1971 48 p. 212-219

DOLOVICH J. WICHER V.

The binding of Bacillus subtilis alkaline proteinase to alpha 2 macroglobulin
Journ. of Lab. Clin. Med. juin 1971 77 p. 951-957

DOLOVICH J. LITTLE D.C.

Correlates of skin test reactions to Bacillus subtilis enzyma preparations

Journ. of Allergy janv. 1972 49 p. 43-53

FLINDT M.L.H.

Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of Bacillus subtilis containing proteolytic enzyme Lancet 1969 II p.1177-1179

FRANZ T. MAC MURRAIN K.D. BROOKS S. BERNSTEIN I.L.

Clinical, immunilogic, and physiologic observations in factory workers exposed to B. subtilis enzyme dust

Journ. of Allergy mars 1971 47 p. 170-180

GARON D.

Les enzymes protéolytiques dans l'industrie. Leur utilisation, leur danger

Thèse de Paris 1971, 60 pp

GREENBERG M. MILNE J.F. WATT A.

Survey of workers exposed to dusts containing derivatives of Bacillus subtilis

Brit. Med. Jour. 13 juin 1970 II p. 629-633

GRONEMEYER W.

Asthme bronchique par sensibilisation professionnelle

Revue Med. nov. 1964 n° 16 p. 869-871

GROSS P. BABYAK M.A. TOLKER E. KASCHAK M.

Enzymatically produced pulmonary emphysema. A preliminary report

Journ. of Occupational Medicine déc. 1964 6 p. 481-484

HENDRICKS M.H.

Measurement of enzyme laundry product dust levels and characteristics in consumer use

Journ. of American Oil Chemists' Society 7 avril 1970 47 p; 207-211

LICHTENSTEIN L.M. BERNSTEIN I.L. LOWELL F.C. FINK J.N. etc.

Sensitization to enzymes in detergents

Journ. of Allergy janv. 1971 47 p. 53-55

MAC MURRAIN K.D. jr

Dermatologic and pulmonary responses in the manufacture of detergent enzyme products

Journ. of Occupational Medicine 1970 12 p. 416-420

MARCANO

Découverte de la bromelaine dans le jus d'ananas, 1891

MOSS J.N. BRAZIER C.V. MARTIN C.J.

Bromelains : the pharmacology of the enzymes

Arch. Int. Pharmacodyn. 1963 145 p. 166-189

MURACHI T. NEURATH H.

Fractionation and specificity studies on stem bromelain

Journ. Biol. Chem. 1960 235 p. 99-107

NAVA C.

Manifestazioni asmatiche da enzimi proteolitica usati come detersivi

Medicina de Lavoro oct. 1970 61 p. 515-518

PEPYS J.

Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts

Monographs in Allergy 1969 4 Bâle 39 pp

PEPYS J. HARGREAVE F.E. LONGBOTTOM J.L. FAUX J.

Allergic reactions of the lungs to enzymes of bacillus subtilis

Lancet 1969 II p. 1181-1184

POLUMIN I.

Pine apple dermatoses

Brit. Journ. Dermatol. 1951 63 p. 441-455

ROBERTSON D.S.F.

Enzyme detergents

Occupational Health janv. 1971 23 p. 3-6

SLAVIN R.G. LEWIS C.R.

Enzyme asthma : an occupational disease of laudry detergent workers

Journ. of Allergy 1971 47 p. 97-104

SMY R.D. BRENNAN R.M. MARTIN G.

Systemic biochemical changes following the oral administration of a proteolytic enzyme, bromelaine

Arch. Int. Pharmacodyn. 1962 136 p. 230-236

The systemic absorption of an orally administred proteolytic enzyme bromelaine

Am. Journ. Pharm. 1961 133 p. 294-298

STAYMAN J.W. STIFFEL J.

A clinical evaluation of a new plant proteolytic enzyme

A preliminary report

Journ. Germantown Hosp. 1961 2 p. 79-81

TURIAF J.

Asthmes professionnels

Presse Méd. 1959 67 p. 203-206

WICHER V. DOLOVICH J.

Interactions of Bacillus subtilis alkaline proteinases with alpha 2-macroglobulin and alpha I antitrypsin

Int. Arch. Allergy 1971 40 p. 779-788

Proteinase-dependant false-positive precipitin tests

Journ. of Allergy janv. 1972 49 p. 59-61

WUTHRICH B. OTT F.

Bzrufsasthma durch Proteasen in der Waschmittelindustrie

Schweiz. Med. Woch. 1° nov. 1969 99 p. 1584-1586

WUTHRICH B. SCHWARZ-SPECK M.

Asthma bronchiale nach beruflicher Exposition mit proteolytischen Enzymen (Bacillus subtilis Proteasen)

Schweiz. Med. Woch. 7 nov. 1970 100 p. 1908-1914

WUTHRICH B.

Berufsbedingte Allergien am Respirationstrakt

Praxis 24 août 1971 60 p. 1135-1143

ZAFARI I.

De l'action therapeutique des bromélaines; enzymes anti-inflammatoires d'origine végétale en traumatologie et petite chirurgie

Thèse de Paris 1964

ZWEIMAN B. GREEN C. MAYOCK R.L. HILDRETH E.A.

Inhalationsensitization to Trypsin

Journ. of Allergy janv. 1967 39 p. 11-16

Table des matières

		pages
I.-	Introduction	I
II.-	Historique	6
III.-	Observations	12
IV.-	Circonstances d'apparition	22
V.-	Clinique	29
VI.-	Pathogénie	33
VII.-	Diagnostic	39
VIII.-	Prophylaxie	51
IX.-	Les nouvelles dispositions concernant les asthmes professionnels	53
X.-	Conclusions	57
	Bibliographie	60